Wolfgang Thoms

APR 19 1922

Ueber den Einfluß von Kupferverbindungen auf experimentelle Trypanosomeninfektion

Ueber den Einfluß von Kupferverbindungen auf experimentelle Trypanosomeninfektion.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

genehmigt

von der Medizinischen Fakultät

der

Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin.

Von

Wolfgang Thoms

aus Berlin.

Tag der Promotion: 18. Januar 1916.

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Referenten:

Geh. Medizinalrat Prof. Dr. von Wassermann.

Geh. Medizinalrat Prof. Dr. Heffter.

Meinen lieben Eltern.

Über den Einfluß von Kupferverbindungen auf experimentelle Trypanosomeninfektion.

Als durch die Entdeckungen von Bruce, Castellani*) und Koch die Wichtigkeit der Trypanosomen für tierische und menschliche Erkrankungen erwiesen war, wandten sich zahlreiche Forscher der Aufgabe zu, auf experimentellem Wege Schutz- und Heilmittel gegen diese Infektionserreger zu finden. Diese Bestrebungen wurden dadurch sehr erleichtert, daß sich die meisten pathogenen Trypanosomen mit Erfolg auf unsere kleinen Versuchstiere überimpfen lassen.

Die Versuche zur Auffindung von Schutz- und Heilmitteln lehnten sich zunächst eng an den bei der bakteriellen Infektion so erfolgreichen Weg der künstlichen Immunisierung und Serumtherapie an. In der Tat zeigte es sich, daß es möglich ist, kleine Versuchstiere wie Mäuse und besonders Kaninchen künstlich gegen Trypanosomen zu immunisieren und ein Serum zu erhalten, welches auf andere Tiere eine gewisse Schutzwirkung ausübte. Als man aber diese Versuche zu praktischen Zwecken an größeren Tieren, die von Natur aus in den Tropen von Trypanosomenerkrankungen bedroht sind — bei Pferden, Rindern usw. — wieder-

*) Kolle-Wassermann, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, Bd. 7, S. 388.

holte, da ergab es sich, daß die künstliche Immunisierung solch großer Tiere ungemein schwierig ist. Wohl gelingt es auch hier, eine gewisse Widerstandsfähigkeit zu erzielen, so daß die Tiere bei der Infektion mit dem zur Vorbehandlung benutzten Stamm nicht erkranken, untersucht man aber das Blut solcher Tiere, so zeigt es sich, daß die scheinbar gesund gebliebenen Tiere doch nicht soweit immunisiert sind, daß sie alle in ihren Organismus eingedrungenen Trypanosomen abzutöten vermögen, denn bei solchen scheinbar ganz gesunden Tieren kann man Trypanosomen im Blut nachweisen. So waren also durch künstliche Immunisierung die Tiere zu „Trypanosomenträgern" gemacht.

Abgesehen davon, daß dies für praktische Verhältnisse eine Gefahr bedeutet, indem die übertragenden Insekten durch Blutsaugen an solchen Tieren die Krankheit an nicht schutzgeimpfte Tiere um so leichter verbreiten können, ergab sich im weiteren Verlauf der Untersuchungen eine ungemein große biologische Verschiedenheit der einzelnen Trypanosomenstämme und -rassen.

So konnte z. B. ein Pferd, welches durch Vorbehandlung mit einem Tsetsestamm gegen diesen widerstandsfähig geworden war, gegen einen anderen Tsetsestamm keine Widerstandsfähigkeit erlangen.

Da nun in der Natur die Stammesverschiedenheiten der Trypanosomen ungemein mannigfaltig sind, wofür wir eine Erklärung in den bekannten Ehrlichschen Versuchen der leichten Arzneifestigung und Mutationsfähigkeit der Trypanosomen besitzen, so war von den Immunisierungsversuchen, bzw. serotherapeutischen Bestrebungen in der Praxis nichts zu erwarten.

Dieser Stand der Dinge änderte sich auch nicht bis in die Gegenwart, d. h. in die Zeit vor dem Kriege, obwohl so erfahrene Tropenforscher wie Braun, Teichmann und C. Schilling*) die Frage der Bekämpfung von Trypanosomenkrankheiten durch künstliche Immunisierung mittelst neuer Methoden wiederum aufnahmen und in groß angelegten Expeditionen in Afrika in die Praxis umzusetzen versuchten.

Teichmann, Braun und C. Schilling fanden nämlich, daß abgetötete Trypanosomen als Antigen wirken können. Teichmann und Braun stellten nun aus in geeigneter Weise abgetöteten Trypanosomenleibern ein Pulver dar, das sie zur Immunisierung verwandten. Dieses Pulver, das aus reiner Trypanosomensubstanz bestand, wurde in einer Kochsalzlösung, dem eine geringe Menge Toluol zugefügt war, aufgeschwemmt und kräftig geschüttelt. Durch Verdampfen im Luftstrom wurde darauf das Toluol entfernt und die Flüssigkeit wieder auf das gewünschte Volumen ergänzt, die in dieser Form als Vaccin nun zur Immunisierung verwandt werden konnte. Die durchschnittliche Dauer der Immunität, die oben genannten beiden Forscher mit dieser Behandlungsweise bei 78 Prozent ihrer Versuchstiere (Mäuse) erzielten, betrug fünf Wochen, bisweilen auch mehr. „Durch Einspritzung des Vaccins ließen sich bei Kaninchen auch Immunsera erreichen, die Mäusen gegen eine später vorgenommene Infektion Schutz verliehen. Mit Nagana-Vaccin konnten Teichmann und Braun gegen Dourine und Mal de Caderas immunisieren, nicht aber gegen Trypanosoma gam-

*) Kolle-Wassermann, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen: Immunität bei Protozoeninfektionen, von Prof. Dr. Cl. Schilling, 7. Bd., S. 601.

biense und congolense, woraus man folgern kann, daß die Immunität eine streng artspezifische ist.

Einen anderen Weg zur Gewinnung des Antigens schlug Schilling ein, indem er die Trypanosomen durch eine sehr verdünnte Brechweinsteinlösung abtötet. Die durch Zentrifugieren von der Brechweinsteinlösung getrennten Trypanosomen werden den zu behandelnden Tieren in die Bauchhöhle injiziert. Die zutage tretende Antigenwirkung vermag in gewissem Grade Ratten und Mäuse gegen die später vorgenommene Infektion zu schützen. Ähnliche Resultate erzielte Schilling an zwei mit Nagana infizierten Pferden, die mit dem Brechweinstein-Antigen mehrmals behandelt waren und länger als vier Wochen trypanosomenfrei blieben. Dauererfolge wurden aber nicht beobachtet, obwohl sich im Serum der nach dieser Methode behandelten Tiere gleichfalls Schutzstoffe nachweisen ließen. Denn wie aus Tierversuchen zu ersehen war, ging bei Mäusen, die zuerst mit dem Serum eines vorbehandelten Tieres und kurze Zeit darauf mit einer geringen Menge trypanosomenhaltigen Blutes gespritzt waren, die Infektion entweder gar nicht an, oder erst mit wesentlicher Verzögerung. Wohl gelingt es auf diese Weise, die Trypanosomen auf längere Zeit zum Verschwinden zu bringen, schließlich treten sie aber doch wieder auf und führen den Tod der Tiere herbei.

Wir erkennen also aus diesen Versuchen, daß der Serumtherapie bei der Behandlung der Trypanosomeninfektionen nur eine beschränkte Wirkung zukommt, und man daher gezwungen war, auf eine andere Art zu einer wirksameren Bekämpfung dieser Krankheiten zu gelangen.

Ein solcher Weg bestand nun darin, chemische Mittel zu

finden, welche die Trypanosomen im lebenden Organismus abzutöten vermögen.

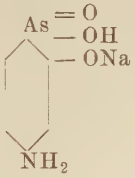
In dieser Richtung wurden zahlreiche Untersuchungen angestellt, die zur Auffindung einer großen Menge von Stoffen führten, die in der Lage sind, die Trypanosomen im Blute zu vernichten. In großen Zügen können wir drei Klassen davon unterscheiden:

I. die Arsenikalien,

II. die Antimonpräparate,

III. gewisse organische Farbstoffe.

Von allen diesen Mitteln haben die größte praktische Bedeutung die organisch gebundenen Arsenikalien gewonnen, besonders seit Koch auf seinen bekannten Schlafkrankheitsexpeditionen mit dem von Thomas und Breine*) experimentell studierten Atoxyl befriedigende Wirkungen bei schlafkranken Menschen erzielt hat. Die chemotherapeutischen Arbeiten gegenüber Trypanosomenerkrankungen konzentrierten sich infolgedessen auf die Konstruktion optimal wirkender organischer Arsenpräparate, doch war dieser Weg erst möglich, als es Ehrlich und Bertheim gelang, die chemische Konstitution des bis dahin nicht aufgeklärten Atoxyls festzulegen, und zwar als das Mononatriumsalz der Paraamidophenylarsinsäure von folgender Konstitution:



*) Kolle-Wassermann, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, Bd. 3, S. 365.

Von diesem Augenblick an war es möglich, durch zielbewußte chemische Arbeit eine große Reihe von organischen Arsenpräparaten herzustellen und den Zusammenhang zwischen chemischer Konstitution und trypanozider Wirkung zu studieren. Dieser Aufgabe widmete sich Ehrlich durch viele Jahre und er kam dabei zu Anschauungen, die kurz folgende sind*):

Zwecks Auffindung eines gegenüber Trypanosomen wirksamen organischen Arsenpräparates müsse versucht werden, ein solches zu konstruieren, welches eine Herabsetzung der Organotropie und wenn möglich, gleichzeitig eine Steigerung der Parasitotropie im Gefolge habe, d. h. das Präparat müßte so beschaffen sein, daß es bei seiner Einführung in den von Parasiten befallenen Organismus auf die Parasiten entsprechend giftiger wirke als auf den Wirt und deshalb in der Lage sei, jene zu töten, ohne diesen ernstlich zu schädigen. Wenn durch chemische Veränderungen in einem Arsenpräparat sowohl die organotropen wie parasitotropen Eigenschaften steigen, so müssen die letzteren in entsprechend höherem Maße wachsen, um so das Verhältnis der dosis curativa zur dosis tolerata günstig zu gestalten.

Obwohl das Atoxyl, wie durch einwandfreie Versuche festgestellt, sicher einen schädigenden Einfluß auf Trypanosomeninfektionen besitzt, so konnte doch gezeigt werden, daß im Reagenzglas selbst eine 5prozentige Lösung keinen Einfluß auf die Parasiten ausübt. Ehrlich schloß hieraus, daß

*) Vgl. Über die Wirkungen einiger aromatischer Arsenoverbindungen. Dissertation von Frau Gräfin Koenigsmarck (Aus R. Kobert's Institut der Universität Rostock i. M.). Stuttgart 1915. Druck von W. Kohlhammer.

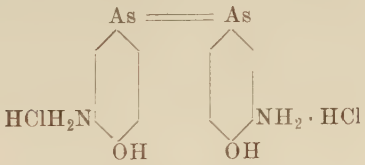
das Atoxyl im Organismus, wenn es zur Wirkung gelangen sollte, eine Umwandlung erfahren müsse derart, daß die Reduktionskraft des Organismus eine Überführung des in dem Atoxyl vorhandenen fünfwertigen Arsens in das dreiwertige veranlasse; ein solches „Reduktionsprodukt", das für den Menschen verhältnismäßig ungiftig sich erweist, verankert sich an die Parasiten und vernichtet sie.

Ehrlich und seine Mitarbeiter konnten nun tatsächlich feststellen, daß durch chemische Reduktionswirkung aus dem Atoxyl Stoffe von stärkster Abtötungskraft sich erhalten lassen. Und so gelangte Ehrlich zu der Auffassung, daß man dem Organismus die Reduktionsarbeit abnehmen und daher in vitro Stoffe herstellen müsse, die einen schnellen Erfolg im menschlichen Organismus in gewünschtem Sinne gewährleisten.

Ehrlich und seine Mitarbeiter stellten daraufhin eine große Zahl derartig reduzierter Verbindungen dar, in welchen sich statt des fünfwertigen dreiwertiges Arsen befindet.

Von diesen hat sich das Präparat „606", das Salvarsan, d. h. das

m,m-Diamino-p,p-Dioxyarsenobenzol



als die Verbindung erwiesen, die den erwarteten Wirkungen am meisten entsprach.

Dieses bekannteste und therapeutisch mächtigste Ehrlichsche Mittel, das Salvarsan, entfaltet nun eine maximale Wirkung auf die den Trypanosomen biologisch sehr nahe-

stehenden Spirochäten, eine geringere dagegen auf die Trypanosomen. Es war deshalb das Bestreben Ehrlichs, durch Einfügung neuer Komponenten die trypanozide Wirkung des Salvarsans zu steigern. Zu diesem Behufe beschloß Ehrlich in Gemeinschaft mit Karrer Schwermetalle (Silber, Kupfer) mit dem Salvarsankomplex zu binden. So entstand das Salvarsankupfer, dessen Prüfung im biologischen Versuch in der Tat eine bedeutende Erhöhung der trypanoziden Wirkung ergab.

Das Salvarsankupfer*), das eine Verbindung des Salvarsans mit einem, bzw. zwei Molekülen Kupferchlorid darstellt, hat folgende Formeln:

$$C_{12}H_{12}As_2O_2N_2,\ 2\,HCl\ CuCl_2,$$
$$\text{bzw. } C_{12}H_{12}As_2O_2N_2,\ 2\,HCl\ 2CuCl_2$$

Wie bereits oben auseinandergesetzt, sah Ehrlich von jeher einen ursächlichen Zusammenhang zwischen chemischer Konstitution und pharmakodynamischer Wirkung.

Unter diesen Umständen mußte es interessant sein, zu untersuchen, ob zu dieser nachgewiesenen, erhöhten trypanoziden Wirkung des Salvarsankupfers im Vergleich zu Salvarsan das Kupferion additionell beiträgt, oder die konstitutionelle Veränderung, welche durch den Eintritt des Kupfers an eine ganz bestimmte Stelle des Salvarsanmoleküls bedingt ist.

Das Letztere ist wahrscheinlich, da Kupfersalze, an und für sich an trypanosomenkranken Mäusen geprüft, nur

*) P. Ehrlich † und P. Karrer: „Arseno-Metallverbindungen", aus der chem. Abt. des Georg-Speyer-Hauses, Frankfurt a. M. Berichte der Deutschen Chem. Gesellschaft, 48. Jahrg., Nr. 14, S. 1634.

äußerst geringe, kaum nachweisbare Wirkungen auf die Trypanosomen ausüben.

Auf Anregung Herrn Geheimrats Professor Dr. von Wassermann stellte ich daher Versuche in dieser Richtung an, und es sei mir gestattet, im folgenden über diese experimentellen Studien zu berichten. Dem liebenswürdigen Entgegenkommen Herrn Geheimrats von Wassermann verdanke ich die mir zur Verfügung gestellten Naganastämme und Herrn Professor Dr. Neuberg am Kaiser-Wilhelm-Institut für experimentelle Therapie die freundlicherweise hergestellten und mir überlassenen chemischen Substanzen. Ich ging bei meinen Versuchen nun folgendermaßen vor:

Da die Naganatrypanosomen, mit denen ich arbeitete, eine hohe Virulenz besaßen und meine Versuchstiere weiße Mäuse waren, die am vierten bzw. fünften Tage nach erfolgter Infektion mit Naganatrypanosomen eingingen, so mußte ich mir einen widerstandsfähigeren „Trypanosomenwirt" wählen, von dem ich nach Bedarf Trypanosomen entnehmen konnte.

Dies geschah in der Weise, daß ich Ratten mit Trypanosomen impfte, indem ich ihnen 1 ccm einer trypanosomenhaltigen Blutaufschwemmung unter die Haut spritzte. So infizierte Ratten blieben 8—10 Tage am Leben.

Nach 3—4 Tagen fanden sich bei den so infizierten Tieren genügend lebenskräftige Trypanosomen im Blut. Von diesem wurde in ungefähr 10prozentiger Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung jeder Maus 0,2 ccm subkutan injiziert.

Das Krankheitsbild, das die so infizierten Mäuse darboten, stellte sich nun folgendermaßen dar: Nach einer

Inkubationszeit von 30—40 Stunden traten im Blut der Maus vereinzelte Trypanosomen auf, die sich in der Folge rapid vermehrten. Am dritten Tag nach erfolgter Infektion fand man beinahe soviel Trypanosomen wie rote Blutkörperchen, und am nächsten Tag war die Maus gewöhnlich tot.

Ich versuchte nun, die Wirkung einer einfachen Kupferverbindung gegenüber trypanosomenkranken Mäusen zu erproben und bediente mich dazu einer Kupferchloridlösung, und zwar einer solchen, die 0,0853 g $CuCl_2 - H_2O$ in 50 ccm enthielt.

In den Tabellen, die meine Versuche erläutern, bediente ich mich zur Veranschaulichung der mikroskopischen Befunde der Kürze halber folgender Zeichen:

Es bedeuten:

× ein Trypanosoma oder nur wenige Trypanosomen im Gesichtsfeld;

×× mehrere Trypanosomen (4—10);

××× zahlreiche Trypanosomen;

×××× ungefähr soviel Trypanosomen wie rote Blutkörperchen;

0 keine Trypanosomen;

† Versuchstier tot.

Nachdem ich eine Reihe von Mäusen (Nr. 10—13) auf die zuvor beschriebene Art mit Naganatrypanosomen infiziert hatte, waren am zweiten Tag nach der Infektion deutlich Trypanosomen im Blut nachweisbar. Ich injizierte nun den Mäusen auf intravenösem Wege eine dem Gewicht der Tiere entsprechende Menge der Kupferchloridlösung in $^1/_{10}$ Verdünnung. Eine Einwirkung desselben konnte ich bei keinem

der Tiere beobachten, weder ein und zwei Stunden nach der Injektion, noch in späterer Zeit. Vielmehr hatten sich am dritten Tage nach erfolgter Infektion die Trypanosomen reichlich vermehrt, und am vierten, bzw. darauffolgenden Tage waren die behandelten Tiere wie die Kontrollen der Infektion erlegen.

Da ich bei einem Parallelversuch zu den gleichen Resultaten gelangte, indem auch hier die gespritzten Tiere zur selben Zeit wie ihre Kontrollen zugrunde gingen, kam ich zu dem Schlusse, daß Kupfersalze als solche überhaupt keinen Einfluß auf Trypanosomen ausüben.

Tabelle I.

Kupferverbindung: 0,0853 g $CuCl_2 + H_2O$ in 50 ccm Wasser.

Tage nach der Infektion	2.	3.	4.	5.
No. 10	××	×××	†	
No. 11	××	××××	†	
No. 12	××	×××	××××	†
No. 13	××	×××	†	
No. 14 Kontrolle	××	×××	×××× †	
No. 15 Kontrolle	××	×××	†	

Ich will nun an Hand der Tabelle II über die Versuche berichten, die ich bei der Behandlung naganakranker Mäuse

mit Brechweinstein beobachtete. Zur Anwendung gelangte eine Lösung von 0,332 g mit ½ Molekül Wasser kristallisiertem Kaliumantimonyltartrat in 50 ccm Wasser.

Nachdem ich eine Reihe von Mäusen mit Naganatrypanosomen infiziert hatte, injizierte ich ihnen am zweiten Tage nach der Infektion, dem für diese Zwecke günstigsten Zeitpunkt, die Brechweinsteinlösung, und zwar in $^1/_{10}$ Verdünnung. Ich wählte dazu den Weg der intravenösen Injektion. Bei sämtlichen Mäusen konnte ich nun feststellen, daß am Tage nach der Brechweinsteinapplikation die Trypanosomen aus dem Blute verschwunden waren, ja daß bis auf einen Fall (Maus Nr. 3) auch am nächsten und übernächsten Tag das Blut frei von Trypanosomen war. Die Mäuse befanden sich dabei recht frisch und ließen keine Zeichen von Kranksein erkennen. Am 6. Tag aber stellten sich plötzlich Rezidive ein; zuerst waren es nur einige wenige Trypanosomen, nach ein paar Stunden konnte man schon eine deutliche Vermehrung wahrnehmen, und am darauffolgenden Tag bis zu zehn Trypanosomen und darüber hinaus im Gesichtsfeld zählen.

Ich versuchte daher, mit einer erneuten Brechweinstein-Injektion die Trypanosomen aus dem Blute zu entfernen. Und in der Tat gelang es mir, die Trypanosomen wieder zum Verschwinden zu bringen. Zwei Tage blieben die Tiere nun frei von Trypanosomen. Der Intervall zwischen Verschwinden und Wiederauftreten war aber sichtlich kleiner geworden, denn am zehnten Tage fanden sich wieder Trypanosomen im Blute. Eine erneute Brechweinstein-Behandlung setzte gleichzeitig mit dem Auftreten der Trypanosomen ein, aber diesmal zeigte sich, daß dieselben nicht mehr beein-

flußt wurden. Die Trypanosomen vermehrten sich in der Folge immer reichlicher und nach abermals zwei Tagen waren die Tiere der Infektion erlegen.

Diese Erscheinung kehrte bei den meisten derart von mir behandelten Mäusen wieder, eine Ausnahme bildeten nur zwei Tiere Nr. 5 und Nr. 7, die unter den gleichen Bedingungen standen wie die übrigen.

Maus Nr. 7, die, nachdem deutlich Trypanosomen im Blut zu erkennen, ebenfalls mit Brechweinstein (in $^1/_{10}$ Verdünnung) behandelt worden war, bekam keine Rezidive, wie die anderen Tiere, wurde aber am elften Tag nach erfolgter Infektion tot aufgefunden, aber weder waren Trypanosomen im Herzblut noch sonstige pathologische Veränderungen nachweisbar.

Einen noch interessanteren Fall stellt Maus Nr. 5 dar. Am zweiten Tag nach der Infektion hatte dieses Tier Trypanosomen im Blut, die auf eine Brechweinstein-Injektion hin verschwanden. Die Maus blieb sechsundzwanzig Tage frei von Trypanosomen, nie trat ein Rezidiv auf, wohl aber erkrankte das Tier an perniziöser Anämie, denn das Blutbild zeigte deutlich eine Verminderung der roten Blutkörperchen und des Hämoglobingehalts, ferner Poikilozytose, Makrozyten und kernhaltige rote Blutkörperchen, besonders Megaloblasten.

Aus diesen Versuchen geht also hervor, daß der Brechweinstein wohl imstande ist, eine Lebensverlängerung der von Naganainfektion befallenen Tiere herbeizuführen, eine definitive Heilwirkung kommt ihm aber nicht zu.

Tabelle II.

Lösung von 0,332 g mit $^1/_2$ Mol. Wasser kristallisiertem Kaliumantimonyltartrat in 50 ccm Wasser.

Tage nach der Infektion	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	
Maus No. 1	××	0	0	0	×	××	0	0	×	××	†	
No. 2	×××	0	0	0	×	××	0	0	×(××)	×××	†	
No. 3	××	0	0	×	××	×××	†					
No. 4	××	0	0	0	×	××	0	0	×	×××	†	
No. 5	××	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Am 26. Tage †, aber ohne Trypanos. im Blut.
No. 6	×××	0	0	0	×	××	0	0	×	××	†	
No. 7	××	0	0	0	0	0	0	0	0	†		
No. 8 Kontrolle	××	×××	××××	†								
No. 9 Kontrolle	××	×××	†									

Nachdem ich nun aus den beiden vorausgegangenen Versuchsreihen ein Bild gewonnen hatte über die Wirkungen des Kupferchlorids und des Brechweinsteins gegenüber Trypanosomen, untersuchte ich in der Folge, ob durch eine Kombination beider Substanzen eine Steigerung der trypanoziden Wirkung des Brechweinsteins zu erreichen sei, etwa wie es beim Salvarsan durch Einführung von Kupfer der Fall gewesen war.

Das Präparat, das ich in dieser Richtung einer Prüfung unterzog, war eine komplexe Antimonylkupferverbindung, und zwar enthielt dieselbe

$$\left.\begin{array}{l} 0{,}1200 \text{ g Sb} \\ 0{,}0318 \text{ g Cu} \end{array}\right\} \text{ in 100 ccm}$$

gebunden an Nucleinsäure, von der 1,50 g zur Lösung der Metalloxyde dienten. Die Flüssigkeit wurde mit Soda genau neutralisiert und auf 100 ccm aufgefüllt. Die in ihr enthaltene Menge von Kupfer und Antimon entsprach genau den Mengen Metall, wie sie in jeder der einfachen Kupferchloridverbindungen, bzw. Brechweinsteinlösung vorhanden sind.

Zur Prüfung dieser Antimonylkupferverbindung legte ich zwei neue Serien von Mäusen an, die mit Naganatrypanosomen infiziert wurden. Als am zweiten Tage nach der Infektion Trypanosomen im Blut nachweisbar waren, injizierte ich der einen Gruppe von Mäusen (Nr. 22—24) intravenös eine dem Gewicht der Tiere entsprechende Menge der Antimonylkupferverbindung in $^1/_5$ Verdünnung, der anderen Gruppe (Nr. 25—27) dieselbe Verbindung in $^1/_{10}$ Verdünnung. Von drei mit der ersten Verdünnung be-

Tabelle III.

Antimonylkupferverbindung: 0,0318 g Cu / 0,1200 g Sb in 100 ccm.

Tage nach der Infektion	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.
No. 22	××	0	0 aber †									
No. 23	××	0 aber †										
No. 24	×	0	0	†								
No. 25	×	0	0	0	0	0	0	0	0	×	××	†
No. 26	××	0	0	0	0	0	0	†				
No 27	××	0	0	0	0	†						
No. 28 Kontrolle	××	×××	××××	†								
No. 29	××	×××	†									

handelten Tieren starben zwei Tiere am zweiten, bzw. dritten Tag nach der Infektion, und Maus Nr. 24 am fünften Tag.

Bei der zweiten Gruppe von Mäusen (Nr. 25—27) zeigte sich ein klein wenig besserer Erfolg, denn am zweiten Tag nach der Injektion verschwanden die Trypanosomen aus dem Blute. Bei einer der so behandelten Mäuse trat am siebenten Tag der Tod ein. Eine andere Maus (Nr. 26) ging am neunten Tag ein, nachdem vorübergehend stärkere Leukozytose beobachtet worden war. Die dritte Maus (Nr. 25) schließlich bekam am neunten Tag ein Rezidiv, das durch eine erneute Injektion mit der Antimonylkupferverbindung nicht wieder zu beseitigen war, und am dreizehnten Tage zum Tode des Tieres führte.

Zusammenfassung.

Es zeigt sich, daß in meinen Versuchen das Kupfer, das in der komplexen Antimonylkupferverbindung vorhanden ist, die Wirkung der Antimonverbindung nicht steigert, sondern allem Anschein nach ganz unbeeinflußt läßt. Da anderseits die Salvarsankupfer-Doppelverbindung eine erhöhte trypanozide Wirkung aufweist, muß dies mit der verschiedenen Art der Komplexbindung in beiden Präparaten zusammenhängen. Nach den Untersuchungen von Ehrlich und Karrer haftet im Salvarsankupfer das Kupfer am Arsen, es handelt sich also um eine, wenn auch lockere Bindung von Metall an Metall. In der Kupferantimonylnucleinverbindung sind Antimon und Kupfer sicherlich nicht aneinander geknüpft, sondern beide Metalle dem großen

Nucleinsäuremolekül durch Vermittlung von Sauerstoff oder Stickstoff eingefügt.

Es genügt also nicht die einfache Zufügung von Kupfer, um die Wirkung eines trypanoziden Mittels zu erhöhen, sondern in Übereinstimmung mit den Lehren Ehrlichs spielt die Art und Stelle, woselbst das Kupfer in das trypanozide Molekül eintritt, eine ausschlaggebende Rolle. Es besteht hier ein inniger Zusammenhang zwischen chemischer Konstitution und trypanozider Wirkung.

Es sei mir gestattet, auch an dieser Stelle Herrn Geh. Medizinalrat Professor Dr. von Wassermann, auf dessen Veranlassung ich die vorliegende Arbeit im Kaiser-Wilhelm-Institut für experimentelle Therapie in Dahlem anfertigte, sowie Herrn Professor Dr. Neuberg von demselben Institut meinen ehrerbietigsten Dank auszusprechen für das meiner Arbeit in liebenswürdigster Weise entgegengebrachte Interesse und für das mir in reichstem Maße bewiesene Wohlwollen.

Lebenslauf.

Am 9. Juni 1890 wurde ich, Karl Friedrich Wolfgang Thoms, evangelischer Konfession, geboren zu Berlin als Sohn des Universitätsprofessors, Geh. Regierungsrats Dr. Hermann Thoms und seiner Ehefrau Luise, geb. Schlotter. Nachdem ich in Berlin das Kgl. Luisen-Gymnasium bis zur Quarta besucht hatte, trat ich infolge der Übersiedelung meiner Eltern nach Berlin-Steglitz in das dortige Gymnasium ein, das mich am 27. Februar 1909 mit dem Zeugnis der Reife entließ. Ich wandte mich dem Studium der Medizin zu und war die beiden ersten Semester an der Berliner Universität immatrikuliert. Im W.-S. 1909/10 diente ich als Einjährig-Freiwilliger beim Garde-Füsilier-Regiment, das mich nach halbjähriger Dienstzeit als Sanitätsgefreiten beurlaubte. Im folgenden S.-S. studierte ich Medizin in Freiburg i. Br. und kehrte zum W.-S. 1910/11 an die Berliner Universität zurück. Hier bestand ich zu Beginn des S.-S. 1912 die ärztliche Vorprüfung mit dem Prädikat „Gut". Die klinischen Semester studierte ich an der Universität Berlin und bestand hier bei Kriegsausbruch die ärztliche Notprüfung mit der Zensur „Gut". Die Approbation als Arzt erhielt ich am 15. Januar1915.

Ich hörte Vorlesungen bei den Herren Professoren bzw. Privatdozenten:

Axhausen, Bier, Blumreich, Bockenheimer, Bonhoeffer, Bumm, Ceelen, Czerny, Engler, Fleischmann, Flügge, Franz, Gilg, Goldscheider, Greff, Haike, von Hansemann, Heffter, Hertwig, Hildebrand, Himstedt, His, Keibel, Kiliani, Killian, Kopsch, Kraus, Krückmann, Lesser, Edmund Meyer, Morgenroth, Oestreich, Oltmanns, Orth, Pagel, Passow, Rubens, Rubner, Rost, F. E. Schulze, F. Straßmann, Thoms, Virchow, Waldeyer und Westenhöfer.

Bei Ausbruch des Krieges wurde ich zum Unterarzt befördert und rückte mit dem I. Batl. 1. Garde-Fußartillerie-Regiments ins

Feld. Bei diesem Regiment machte ich den Vormarsch mit durch Belgien und Frankreich und die Schlachten bei Namur, St. Quentin, Chalons, Reims, Arras, Bapaume, La Bassée, Zandvoorde, Hollebeke und Ypern, im März 1915 die Kämpfe in der Champagne.

Am 19. März 1915 wurde mir das Eiserne Kreuz 2. Kl. verliehen, am 4. April 1915 wurde ich zum Assistenzarzt befördert.

Nachdem mein Bataillon die Sommeroffensive in Galizien und Russisch-Polen mitgemacht hatte, kam es zu der feindlichen Septemberoffensive wieder nach dem Westen. Dort erkrankte ich infolge Überanstrengung an einer allgemeinen Nervenabspannung und wurde Mitte Oktober zu längerer Erholung in die Heimat geschickt.

Diese Urlaubszeit benutzte ich dazu, um im Kaiser-Wilhelm-Institut für experimentelle Therapie in Dahlem eine Doktor-Dissertation anzufertigen des Inhalts:

„Über den Einfluß von Kupferverbindungen auf experimentelle Trypanosomeninfektion".

Druck von A. W. Hayn's Erben (Curt Gerber), Potsdam.